

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Herbert STRICKLER

Ingénieur chimiste diplômé de l'École Polytechnique
Fédérale à Zurich

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS CARDIOTONIQUES DU DIÉTHYL-
AMINOÉTHOXY-2-DIPHÉNYLE ET DES DÉRIVÉS VOISINS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 1938, devant la Commission d'examen.

12 DÉC. 1938

M. JAVILLIER, *Président.*

M^{me} RAMART }
M. MONNIER } *Examineurs.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

SÉRIE A, N° 385

N° D'ORDRE : 409

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Herbert STRICKLER

Ingénieur chimiste diplômé de l'École Polytechnique
Fédérale à Zurich

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS CARDIOTONIQUES DU DIÉTHYL-
AMINOÉTHOXY-2-DIPHÉNYLE ET DES DÉRIVÉS VOISINS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le

1938, devant la Commission d'examen.

M. JAVILLIER, *Président.*

M^{me} RAMART
M. MONNIER } *Examineurs.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe

Professeurs honoraires

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

H. LEBESGUR.
A. FERNBACH.
Emile PICARD.
LÉON BRILLOUIN.
GUILLET.
PÉCHARD.
FREUNDLER.
AUGER.

BLAISE.
DANGEARD.
LESPIEAU.
MARQUIS.
VESSIOT.
PORTIER.
MOLLIARD
LAPICQUE.

G. BERTRAND
ABRAHAM.
Ch. FABRY.
LÉON BERTRAND.
WINTREBERT.
DUBOSQ.
BOHN.
RABAUD.

PROFESSEURS

M. CAULLERY . . . T Zoologie (Evolution des êtres organisés).
N T Chimie générale.
Emile BOREL . . . T Calcul des probabilités et Physique mathématique.
Jean PERRIN . . . T Chimie physique.
E. CARTAN . . . T Géométrie supérieure.
A. COTTON . . . T Recherches physiques.
J. DRACH . . . T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
Charles PÉREZ . . T Zoologie.
M. GUICHARD . . . T Analyse et mesures chimiques.
Paul MONTEL . . . T Théorie des fonctions et Théorie des transformations.
L. BLARINGHEM . T Botanique.
G. JULIA T Mécanique analytique et Mécanique céleste.
C. MAUGUIN . . . T Minéralogie.
A. MICHEL-LÉVY . T Pétrographie.
H. BÉNARD . . . T Mécanique expérimentale des fluides.
A. DENJOY . . . T Application de l'analyse à la Géométrie.
L. LUTAUD . . . T Géographie physique et Géologie dynamique.
Eugène BLOCH . . T Physique.
G. BRUHAT . . . T Physique théorique et Physique céleste.
E. DARMOIS . . . T Enseignement de Physique.
A. DEBIERNE . . . T Physique générale et Radioactivité.
A. DUFOUR . . . T Physique (P. C. B.).
L. DUNOYER . . . Optique appliquée.
A. GUILLIERMOND . T Botanique.
M. JAVILLIER . . . T Chimie biologique.
ROBERT-LÉVY . . . T Physiologie comparée.
F. PICARD Zoologie (Evolution des êtres organisés).
Henri VILLAT . . . T Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB T Géologie.
P. PASCAL T Chimie minérale.
M. FRÉCHET . . . T Calcul différentiel et Calcul intégral.
E. ESCLANGON . . T Astronomie.
M^{me} RAMART-LUCAS . T Chimie organique.

H. BÉGHIN . . . T Mécanique physique et expérimentale.
FOCH Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER . . . Physique (P. C. B.).
De BROGLIE . . . T Théories physiques.
CHRÉTIEN Optique appliquée.
P. JOB Chimie générale.
LABROUSTE . . . Physique du Globe.
PRENANT T Anatomie et histologie comparées.
VILLEY Mécanique physique et expérimentale.
COMBES T Physiologie végétale.
GARNIER T Mathématiques générales.
PÉRÈS Mécanique théorique des fluides.
HACKSPILL Chimie (P. C. B.).
AUGIER T Physiologie générale.
TOUSSAINT Technique Aéronautique.
M. CURIE Physique (P. C. B.).
G. RIBAUD T Hautes températures.
CHAZY T Mécanique rationnelle.
GAULT Chimie (P. C. B.).
CROZE Recherches physiques.
DUPONT T Théories chimiques.
LANQUINE T Géologie structurale et Géologie appliquée.
VALIRON Mathématiques générales.
BARRABÉ Géologie structurale et géologie appliquée.
MILLOT Biologie animale (P. C. B.).
F. PERRIN Théories physiques.
VAVON Chimie organique.
G. DARMOIS . . . Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
CHATTON T Biologie maritime.
AUBEL Chimie biologique.
J. BOURCART . . . Géographie physique et Géologie dynamique.
M^{me} JOLIOT-CURIE . Physique générale et Radioactivité.
PLANTÉFOL Biologie végétale (P. C. B.).
CABANNES Enseignement de Physique.
GRASSÉ Biologie animale (P. C. B.).
PRÉVOST Chimie (P. C. B.).
BOULIGAND Mathématiques.

Secrétaire A. PACAUD.
Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK.

A MES CHERS PARENTS

A MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur de Paris

A MADAME et MONSIEUR JACQUES TRÉFOUEL

Chefs de travaux du Laboratoire de M. Fourneau

Le présent travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris, sous la direction de M. Jacques Tréfouël, Chef de travaux du Laboratoire de M. Fourneau.

Nous remercions vivement M. Ernest Fourneau de nous avoir accueilli dans son laboratoire.

Nous sommes heureux d'exprimer à M. Jacques Tréfouël, l'inspirateur de ce travail, notre profonde gratitude pour nous avoir aidé de sa grande expérience pendant nos recherches.

Nous exprimons aussi notre vive reconnaissance à Mme Jacques Tréfouël qui nous a toujours entouré de sa bienveillance et dont l'aide amicale a été pour nous un encouragement constant.

Nous remercions sincèrement Mme et M. Daniel Bovet pour la direction et réalisation des essais physiologiques qui ont donné à notre travail une valeur pratique.

Nous remercions également le Dr Jean Sterne qui dans le Service du Professeur Clerc à l'Hôpital de la Pitié a bien voulu se charger de l'expérimentation de l'un de nos produits.

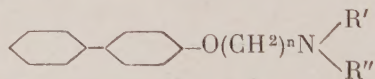
INTRODUCTION

Depuis quelques années les troubles du système neuro-végétatif, le plus souvent alliés à des modifications du fonctionnement physiologique des glandes endocrines, ont pris une importance de plus en plus grande en clinique ; en même temps les efforts des chimistes et des thérapeutes se sont dirigés vers le but de découvrir de nouveaux composés pouvant agir sur le vague ou le sympathique.

Parmi les médicaments susceptibles d'agir dans ce sens, une série de composés dont l'action sympathicolytique a été récemment signalée, a particulièrement attiré notre attention.

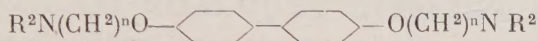
Nous nous sommes proposé d'élargir le champ d'investigations ouvert par les recherches sur les éthers phénoliques, les aminométhylcoumaranes, les aminométhylbenzodioxans et les benzomorpholines [1], en réalisant la synthèse et en étudiant systématiquement les propriétés pharmacologiques de dérivés appartenant à une nouvelle série de dérivés éther-oxyde-aminés.

D'abord nous avons préparé différents dérivés des trois mono-oxydiphényles isomères de formule générale :

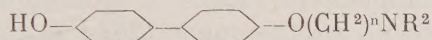


en faisant varier la longueur de la chaîne latérale ainsi que la fonction aminée, puis quelques dérivés de la série ci-dessus portant comme deuxième substituant une chaîne allylique.

Des produits ayant deux fonctions éther-oxyde aminées n'ont pas encore fait l'objet d'investigations physiologiques sur le système nerveux sympathique. Il nous a semblé intéressant de rechercher si l'introduction d'une deuxième chaîne à fonction éther-oxyde aminée pourrait amplifier les actions physiologiques des produits ne portant qu'une chaîne. C'est dans ce but que nous avons réalisé la synthèse d'une série de produits de formule générale :

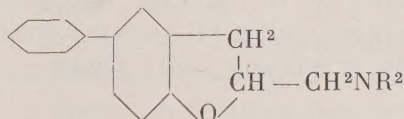


Au cours de nos travaux nous avons constaté que la synthèse de ces corps s'effectue mieux en partant des produits monosubstitués de formule générale.



De tels produits, ayant un oxhydryle libre, ont été préparés et étudiés pour la première fois par Druet et Bovet [2] dans la série du benzène.

Enfin nous avons encore préparé quelques dérivés phényles de l'aminométhyl-coumarane dont d'autres dérivés se sont aussi montrés actifs sur le système nerveux sympathique :



La première partie du travail est consacrée à l'étude des propriétés chimiques et des méthodes de synthèse de ces dérivés. Dans une seconde partie nous avons résumé aussi brièvement que possible les essais physiologiques effectués sur ces produits, poursuivant même l'étude de leurs propriétés jusqu'au lit du malade.

Plusieurs considérations nous ont incité dès le début de nos essais à porter notre attention non seulement sur les effets proprement sympathicolitiques des substances dont nous nous proposons l'étude, mais à étudier plus particulièrement leurs effets sur la physiologie du cœur. Ce sont

en premier lieu des expériences qui montraient que l'antagonisme du diéthylaminométhyl-3-benzodioxan (883 F) vis-à-vis de l'adrénaline s'exerçait encore sur les effets cardiaques de cette hormone ; c'est ainsi que Jackson [3] avait dès 1930 signalé l'activité du diéthylaminoéthoxy-1-méthoxy-2-allyl-6-benzène (gravitol) dans la fibrillation expérimentale ; ce sont enfin les si remarquables observations cliniques de Clerc et de Sterne [4] sur l'activité du 883 F dans l'angine de poitrine.

Les recherches de laboratoire systématiquement entreprises ont paru justifier nos considérations théoriques et c'est ainsi qu'au cours de nos essais nous sommes parvenu à nous convaincre de l'activité très particulière du diéthylaminoéthoxy-2-diphényle (1262 F). Des études physiologiques rapportées il résulte que le 1262 F exerce une action prédominante sur le cœur qui acquiert une résistance particulière vis-à-vis des agents fibrillants, soit physiques, soit chimiques, en même temps que ses propriétés mécaniques et électriques se trouvent modifiées. L'action du 1262 F nous a paru suffisamment importante pour justifier son expérimentation clinique. De l'ensemble de nos observations, recueillies parallèlement sur l'animal et sur l'homme, nous sommes alors efforcé de tirer quelques conclusions théoriques sur la place du 1262 F dans l'ensemble des agents pharmacologiques et sur son mode d'action.

CHAPITRE I

SYNTHÈSE

D'ALCOYLAMINOALCOXY-DIPHÉNYLES

REMARQUES GÉNÉRALES

Les étheroxydes aminés du diphényle peuvent être obtenus par trois méthodes de préparation :

1. En faisant réagir des diphényles halogénés avec des aminoalcools sodés.
2. Par condensation des oxy-diphényles sodés avec des chloroalcoylamino-alcanes.
3. En préparant d'abord des halogénoalcoxy-diphényles par condensation des oxy-diphényles sodés avec des halogéno- α,ω -alcanes et remplacement de l'halogène restant par des amines variées.

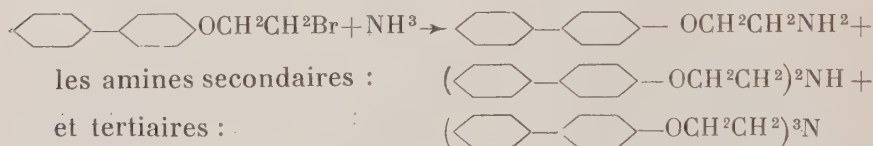
La première méthode ne nous a pas semblé très rationnelle, bien que certains diphényles halogénés soient aussi faciles à préparer que les oxy-diphényles correspondants, nécessaires comme matières premières pour réaliser les deux procédés suivants. Etant donné que les halogènes fixés directement au noyau benzénique sont peu réactifs, les condensations avec des alcoylamino-alcools sodés ne donnent pas de bons rendements.

La deuxième méthode est très appropriée pour la synthèse des alcoylaminoalcoxy-diphényles dont les dérivés de la chaîne substituante, les alcoylamino-alcools et les chloro-

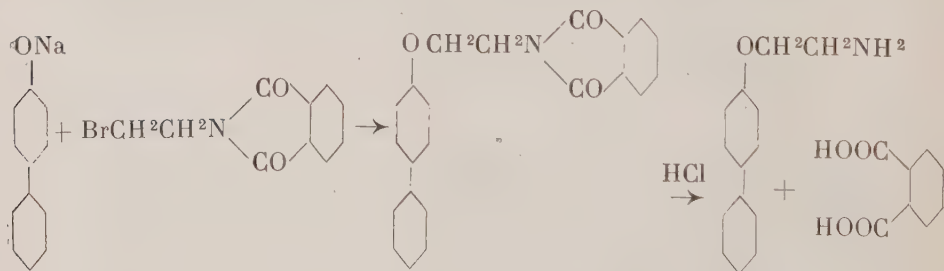
alcoylamino-alcanes, sont faciles à préparer. De plus, les étheroxydes aminés du diphenyle s'obtiennent aisément, en faisant simplement réagir les chloroalcoylamino-alcanes avec les différents oxy-diphényles sodés. Ce procédé nous a été très utile pour la préparation de corps à fonction amine tertiaire. Pour ces corps les rendements ont été très supérieurs à ceux obtenus par la méthode suivante.

La troisième méthode, qui permet l'obtention de toutes les amines (primaires, secondaires et tertiaires) est la plus générale. C'est elle que nous avons surtout employée pour préparer les amines primaires et secondaires.

L'action de l'ammoniaque sur les produits bromés a le grand défaut de fournir à côté de l'amine primaire :



ce qui est la cause de mauvais rendements en amine primaire. La méthode de Gabriel [5], conduisant seulement à l'amine primaire, nous a semblé plus convenable. Elle consiste dans la condensation du bromoéthyl-N-phthalimide avec le phénol sodé suivie de la saponification de l'ester :



Malgré plusieurs essais dans des conditions différentes nous n'avons jamais pu obtenir aucun résultat.

Au cours de nos travaux nous avons employé pour la préparation de quelques amines les deux dernières méthodes, à titre de comparaison. Nous avons choisi pour

les trois isomères celle qui nous a donné le meilleur rendement par rapport à l'oxy-diphényle.

PRÉPARATION DES MONOOXY-DIPHÉNYLES. — L'oxy-2-diphényle étant un produit commercial, obtenu dans la distillation du goudron, nous n'en avons pas fait la synthèse.

Pour obtenir l'oxy-3-diphényle, corps difficile à préparer à cause de la réactivité moindre de l'hydrogène dans la position 3, qui n'est du reste pas particulière aux diphényles, nous avons envisagé trois procédés :

1. Préparation du chloro-3-diphényle suivie d'une fusion alcaline ;
2. Sulfonation du diphényle et fusion alcaline du diphényle sulfoné [6] ;
3. Synthèse du nitro-3-diphényle. Réduction du corps nitré en amine, diazotation et transformation en oxy-3 diphényle par chauffage [7].

La première méthode n'est pas utilisable, parce que le dérivé halogéné est très difficile à obtenir.

Nous avons essayé d'appliquer la deuxième méthode qui aurait dû nous conduire le plus vite au but. Malgré plusieurs essais nous n'avons obtenu que des matières carbonisées.

Il ne nous restait que la troisième méthode qui a le grand désavantage de donner de très mauvais rendements.

Nous avons préparé l'oxy-4-diphényle par nitration du diphényle, réduction, diazotation et décomposition du corps diazoïque par chauffage [8]. En variant un peu la nitration, décrite par Raifort et Colbert nous avons pu la simplifier. Nous avons évité l'entraînement à la vapeur du diphényle en laissant simplement cristalliser le nitro-4-diphényle dans le mélange réactionnel. Il se présentait en aiguilles jaunes feutrées, fondant entre 111° et 112° au lieu de fondre à 113°.

PRÉPARATION DES CHLORO- α -ALCOYLAMINO- ω -ALCANES. — Nous avons préparé le chlorodiéthylamino-éthane, le chlorodiméthylamino-éthane, le chloropipéridino-éthane et

le chlorodiéthylamino-propane par action du chlorure de thionyle sur les alcoylaminoalcools correspondants dont les uns sont des produits commerciaux et les autres ont dû être préparés par nous-même par condensation de la monochlorhydrine avec des alcoylamines. Dans la thèse de V. Hahn [9] on trouvera une description détaillée de la synthèse de ces corps.

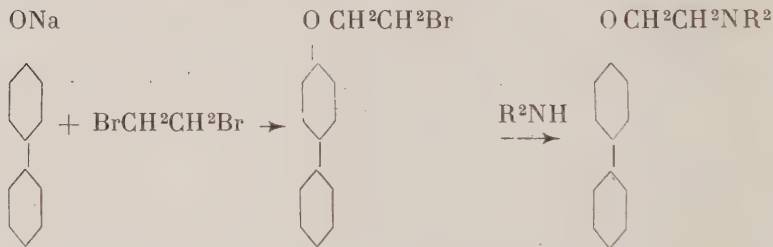
PRÉPARATION DES ALCOYLAMINOALCOXY-DIPHÉNYLES. — Aucun de ces produits n'avait été décrit jusqu'à présent.

Avec la deuxième méthode (citée plus haut)



nous avons obtenu les meilleurs rendements en employant un excès de 25 % environ de la quantité calculée de chloro-alcoylamino-alcane et de sodium et en chauffant en tube scellé pendant une nuit à 140°-150°.

La troisième méthode nous a fourni les résultats les plus



satisfaisants en procédant de la façon suivante : une molécule d'oxy-diphényle est dissoute, en chauffant sur le bain-marie, dans deux molécules de bromure d'éthylène. On ajoute très lentement, en agitant vivement, une molécule d'éthylate de sodium, dissoute dans de l'alcool abs. Cet excès de bromure d'éthylène est nécessaire pour diminuer autant que possible la formation de produits doublés. Après l'isolement du bromoéthoxy-diphényle on le purifie par distillation sous pression réduite. Nous avons remplacé le brome par l'amine par la méthode courante, en chauff-

fant en tube scellé le mélange du produit bromé et des amines variées en solution benzénique pendant une nuit à 100°.

Les bases isolées ont été distillées dans le vide. Purifiées en passant par leurs chlorhydrates, elles se sont présentées sous forme d'huile incolore. Certaines d'entre elles ont cristallisé au bout d'un certain temps. Les bases ont été titrées avec de l'acide chlorhydrique N au tournesol à la touche. Pour l'identification chimique et pour les essais physiologiques nous avons préparé les chlorhydrates. Par recristallisation dans l'acétone, l'alcool ou un mélange d'un de ces deux solvants avec de l'éther nous avons obtenu le corps à l'état pur. Quelquefois il nous a fallu sécher le sel pendant plusieurs jours dans un dessiccateur avant la recristallisation dans un solvant organique. Le dosage du chlore est effectué par la méthode de Volhard.

Pour pouvoir mieux comparer l'application de ces deux méthodes dans nos synthèses, nous avons préparé quelques-uns de ces dérivés ou des dérivés voisins d'après les deux méthodes.

Pour les bases à fonction diéthylaminée la deuxième méthode est beaucoup plus appropriée, ainsi que le montre la comparaison des deux rendements :

Diéthylaminoéthoxy-4-diphényle :

2 ^o méthode.....	75 %
3 ^o méthode.....	46 % par rapport à l'oxy- 4-diphényle

Diéthylaminoéthoxy-2-diphényle :

2 ^o méthode.....	76 %
-----------------------------	------

La comparaison entre des séries différentes est permise, puisqu'il n'existe pas de différences marquées dans les rendements de dérivés isomères de positions, synthétisés avec la même méthode.

La troisième est bien supérieure pour la synthèse des corps à fonction diméthylaminée :

Diméthylaminoéthoxy-4-diphényle :

2^o méthode 31 %

Diméthylaminoéthoxy-2-diphényle :

3^o méthode 47 %

La préparation du chlorodiméthylamino-éthane, nécessaire pour la réalisation de la deuxième méthode, s'effectue également avec des rendements assez bas (63 % pour l'alcool et 37 % pour le chlorure).

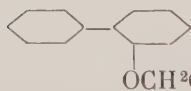
Les travaux antérieurs à ce travail ayant démontré que la position de la chaîne latérale joue un plus grand rôle pour les propriétés physiologiques que la nature de la fonction aminée, nous avons étudié d'abord deux ou trois dérivés du même oxy-diphényle et c'est seulement lorsqu'un de ces dérivés s'est montré intéressant au point de vue physiologique, que nous avons complété cette série en variant le groupe alcoylaminé et la longueur de la chaîne étherifiante.

Nous avons ensuite étudié des diéthylaminoéthoxy-diphényles, portant en position 3 une chaîne allylique. Pour cette synthèse nous avons utilisé comme matières premières les allyl-3-oxy-diphényles, obtenus au cours de la préparation des coumaranes (v. p. 43 et 47).

PARTIE PRATIQUE

A. — *Série de l'oxy-2-diphényle.*

Diéthylaminoéthoxy-2-diphényle.



P. M. 269
1262 F.

On dissout 10 gr. d'oxy-2-diphényle dans une solution de 1,7 gr. de sodium dans 70 cm³ d'alcool abs. et on ajoute 10 gr. de chloro-1-diéthylamino-2-éthane. On chauffe le mélange en tube scellé pendant une nuit à 142°. Le chlorure de sodium formé est essoré et lavé avec de l'alcool. On chasse

l'alcool dans le vide et on reprend le résidu par de l'éther et de l'eau. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique et on lave la solution plusieurs fois à l'éther. De cet extrait étheré nous avons pu récupérer 1 gr. d'oxy-2-diphényle qui n'avait pas réagi. La solution acide est filtrée deux fois en présence de noir, alcalinisée avec de la soude et épuisée à l'éther. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium, puis l'éther est chassé. On distille le résidu dans le vide. Eb_{4 mm.} 178-180°. Nous avons obtenu 12 gr. d'une huile légèrement jaune. Rendement 76 %.

Titrage de la base : nous avons dissous environ 1 gr. de la base dans 20 cm³ d'alcool et ajouté environ 20 cm³ d'eau pour éviter la formation d'un précipité du chlorhydrate pendant le titrage. Dans cette solution nous avons titré la base avec de l'acide chlorhydrique N à la touche au tournesol.

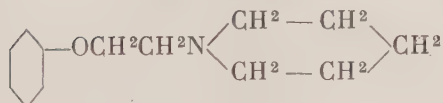
1,226 gr. de base neutralisent	4,6 cm ³ HCl N
Calculé	4,53 cm ³ HCl N

Le chlorhydrate est préparé en milieu aqueux par neutralisation avec de l'acide chlorhydrique. On évapore, on abandonne encore pendant quelque temps dans le dessiccateur et on fait cristalliser le résidu dans de l'acétone. Aiguilles blanches. P. F. 148°.

Dosage du chlore (Volhard) :

Trouvé	11,65 % Cl
Calculé pour C ₁₈ H ₂₃ ON.HCl.	11,60 % Cl
Densité d_{20}^{22}	1,028
Réfraction n^{22}	1,5652

Pipéridinoéthoxy-2-diphényle.



P. M. 281
1369 F.

Oxy-2-diphényle	9 gr.
(Sodium	1,4 gr.
(Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-pipéridino-2-éthane	9 gr.

Chauffer pendant une nuit en tube scellé à 145°. Procéder comme dans le cas précédent. On obtient 10 gr. d'une huile presque incolore. Rendement 67 %. Eb. _{4,5 mm.} 167-169°.

Titrage :

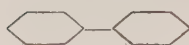
2,100 gr. de base neutralisent	7,5 cm ³ d'HCl N
Calculé	7,48 cm ³ d'HCl N

On fait cristalliser le chlorhydrate dans l'acétone : prismes blancs. P. F. 103°.

Dosage du chlore :

Trouvé	11,19 % Cl
Calculé pour C ₁₉ H ₂₃ ON.HCl.....	11,15 % Cl

Diéthylaminopropoxy-2-diphényle.



P. M. 283



1440 F.

Oxy-2-diphényle.....	8 gr.
{ Sodium.....	1,4 gr.
{ Alcool abs.	60 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-3-propane.....	9 gr.

On chauffe pendant une nuit en tube scellé à 150°. Traitement habituel. Huile liquide, légèrement jaune. Eb. _{4,1 mm.} 168-171°. Rendement 10 gr., soit 75 %.

Titrage :

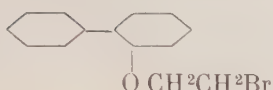
1,071 gr. de base neutralisent.....	3,8 cm ³ d'HCl N
Calculé	3,79 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est cristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther. Bâtonnets blancs. P. F. 130°.

Dosage du chlore :

Trouvé	11,17 % Cl
Calculé pour C ₁₉ H ₂₅ ON.HCl.....	11,10 % Cl

Bromoéthoxy-2-diphényle.



P. M. 277

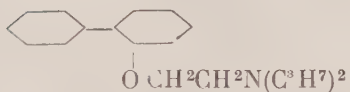
1463 F.

34 gr. d'oxy-2-diphényle sont dissous sur le bain-marie dans 44 gr. de bromure d'éthylène et 80 cm³ d'alcool abs. On ajoute en trois heures en agitant vivement une solution alcoolique d'éthylate de sodium (préparée à partir de 4,6 gr. de sodium et de 200 cm³ d'alcool abs.). On chauffe encore deux heures. On obtient une solution d'une couleur brun-sale et un précipité de bromure de sodium. Celui-ci est essoré et lavé avec de l'alcool. L'alcool est chassé dans le vide. On reprend le résidu par de l'éther et on lave la solution étherée avec de la soude 2N, pour enlever l'oxy-2-diphényle qui n'a pas réagi. De cette solution alcaline nous avons pu récupérer 6 gr. d'oxy-2-diphényle. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium et l'éther est chassé. On distille le résidu dans le vide. Eb. $_{1,5 \text{ mm.}}$ 140-193°. Le point d'ébullition d'une deuxième distillation est beaucoup plus net : Eb. $_{1,3 \text{ mm.}}$ 152-159°. Rendement 29 gr., soit 52 %. Le bromoéthoxy-2-diphényle se présente sous forme d'huile incolore qui se prend en masse cristalline. On fait recristalliser dans l'alcool. Prismes monoclines blancs. P. F. 69°.

Dosage du brome (Charpentier et Volhard) :

Trouvé	28,84 % Br
Calculé pour C ₁₄ H ₁₃ OBr.....	28,90 % Br

Dipropylaminoéthoxy-2-diphényle



P. M. 297

1458 F.

6 gr. de bromoéthoxy-2-diphényle et 8 gr. de dipropylamine dans 30 cm³ de benzène sont chauffés en tube scellé

H. Strickler

2

pendant une nuit à 100°. On extrait la solution benzénique avec de l'acide chlorhydrique, on filtre l'extrait en présence de noir, on alcalinise et épuise avec de l'éther. L'amine est distillée dans le vide. Eb. 4,0 mm. 153-156°. Huile faiblement jaune. Rendement 6 gr., soit 94 %.

Titrage :

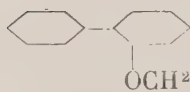
1,785 gr. de base neutralisent.....	6,0 cm ³ d'HCl N
Calculé	6,0 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans l'acétone. Aiguilles blanches P. F. 171°.

Dosage du chlore :

Trouvé	10,60 % Cl
Calculé pour C ₂₀ H ₂₇ ON.HCl.....	10,64 % Cl

Diméthylaminoéthoxy-2-diphényle.



P. M. 241

1471 F.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 100° 6 gr. de bromoéthoxy-2-diphényle et 15 cm³ de diméthylamine en solution benzénique à 33 %. Traitement comme dans le cas précédent. Huile incolore. Eb. 2,0 mm. 165°. Rendement 5 gr., soit 95 %.

Titrage :

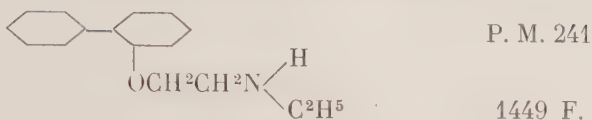
1,236 gr. de base neutralisent.....	5,45 cm ³ d'HCl N
Calculé	5,43 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate cristallise facilement dans l'acétone. Aiguilles blanches. P. F. 116°.

Dosage du chlore :

Trouvé	12,75 % Cl
Calculé pour C ₁₆ H ₁₉ ON.HCl	12,81 % Cl

Monoéthylaminoéthoxy-2-diphényle.



Bromoéthoxy-2-diphényle.....	7 gr.
Monoéthylamine en solution benzé- nique à 33 %	20 cm ³

Opérer comme dans le cas précédent. Huile presque incolore. Eb. 0,8 mm. 126-128°. Rendement 5,5 gr., soit 90 %.

Titration :

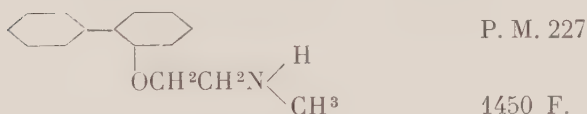
1,830 gr. de base neutralisent.....	7,6 cm ³ d'HCl N
Calculé	7,58 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate cristallise dans un mélange d'acétone et d'un peu d'alcool abs. Aiguilles blanches. P. F. 154°.

Dosage du chlore :

Trouvé	12,84 % Cl
Calculé pour C ₁₅ H ₁₉ ON.HCl.....	12,81 % Cl

Monométhylaminoéthoxy-2-diphényle.



Bromoéthoxy-2-diphényle.....	6 gr.
Monométhylamine en solution benzé- nique à 22 %	25 cm ³

Traitement habituel. Huile incolore. Eb. 0,7 mm. 126-127°. Rendement 4,5 gr., soit 96 %.

Titration :

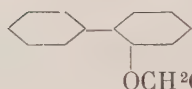
1,493 gr. de base neutralisent.....	6,6 cm ³ d'HCl N
Calculé	6,58 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans l'acétone. Il se présente sous forme d'aiguilles blanches feutrées. P. F. 155°

Dosage du chlore :

Trouvé	13,50 % Cl
Calculé pour $C_{15}H_{17}ON \cdot HCl$	13,48 % Cl

Bromopropoxy-2-diphényle.



P. M. 309

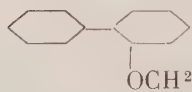
{ Oxy-2-diphényle	36 gr.
{ Bromure de propylène	44 gr.
{ Alcool abs.	100 cm ³
{ Sodium	4,6 gr.
{ Alcool abs.	200 cm ³

La préparation est calquée sur celle qui est décrite p. 19 pour le bromoéthoxy-2-diphényle. Eb. 1,7 mm. 134-175°. Rendement 26 gr., soit 43 %. Liquide dense et incolore. Distillé une deuxième fois : Eb. 4,8 mm. 137-158°.

Dosage du brome :

Trouvé	27,54 % Br
Calculé pour $C_{15}H_{15}OBr$	27,51 % Br

Diméthylaminopropoxy-2-diphényle.



P. M. 255

1558 F.

Bromopropoxy-2-diphényle	8 gr.
Diméthylamine en solution benzénique à 33 %	17 cm ³

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 100°. Même traitement que pour le diméthylaminoéthoxy-2-diphényle (p. 20). Eb. 1,9 mm. 160-164°. Huile légèrement jaune. Rendement 6,5 gr., soit 94 %.

Titration :

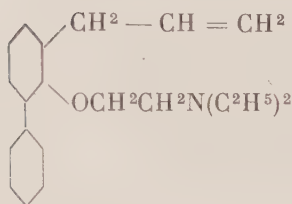
1,550 gr. de base neutralisent.....	6,1 cm ³ d'HCl N
Calculé	6,09 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans l'acétone additionnée d'un peu d'éther. Aiguilles blanches. P. F. 116-118°.

Dosage du chlore :

Trouvé	12,21 % Cl
Calculé pour C ₁₇ H ₂₁ ON.HCl	12,18 % Cl

Diéthylaminoéthoxy-2-allyl-3-diphényle.



P. M. 309

1485 F.

Oxy-2-allyl-3-diphényle (v. p. 43).....	7 gr.
{ Sodium	1 gr.
{ Alcool abs.....	70 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane.....	6 gr.

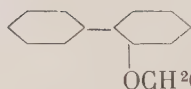
Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 158°. Traiter comme il est indiqué page 16 pour le corps correspondant. Eb. 3 mm. 183-185°. On obtient 6 gr. d'une huile presque incolore. Rendement 58 %.

Titration :

1,434 gr. de base neutralisent	4,7 cm ³ d'HCl N
Calculé	4,65 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate n'ayant pas cristallisé, nous avons préparé le picrate. Aiguilles jaunes. P. F. 139°.

Aminoéthoxy-2-diphényle.



P. M. 213

1486 F.

Bromoéthoxy-2-diphényle.....	5 gr.
Alcool.....	30 cm ³
Ammoniaque conc. (env. 25 %)	30 cm ³

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 157°. Après traitement habituel on obtient 1 gr. d'huile légèrement jaune. Rendement 26 %. Eb. _{3,2 mm.} 166-168°.

Titrage :

0,483 gr. de base neutralisent	2,25 cm ³ d'HCl N
Calculé	2,26 cm ³ d'HCl N

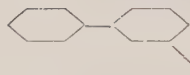
Le chlorhydrate est recristallisé dans un mélange d'acétone et d'un peu d'alcool. Ecaïlles blanches. P. F. 189°.

Dosage du chlore :

Trouvé	14,23 % Cl
Calculé pour C ₁₄ H ₁₃ ON.HCl	14,22 % Cl

B. — Série de l'oxy-3-diphényle.

Diéthylaminoéthoxy-3-diphényle.



P. M. 269

1323 F.

Oxy-3-diphényle.....	5 gr.
} Sodium.....	0,8 gr.
} Alcool abs.	50 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane.....	5 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 142°. Opérer de la même façon que pour le corps isomère décrit dans la série précédente (p. 16). Huile presque incolore. Eb. _{0,8 mm.} 143-145°. Rendement 5 gr., soit 63 %.

Titrage :

1,092 gr. de base neutralisent.....	4,1 cm ³ d'HCl N
Calculé	4,05 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans un mélange d'acétone et d'un peu d'alcool. Prismes blancs. P. F. 168°.

Dosage du chlore :

Trouvé	11,53 % Cl
Calculé pour C ₁₈ H ₂₃ ON.HCl	11,60 % Cl

C. — Série de l'oxy-4-diphényle.

Diéthylaminoéthoxy-4-diphényle.



Oxy-4-diphényle.....	5 gr.
{ Sodium.....	0,8 gr.
{ Alcool abs.	50 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane.....	5 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 148°. Opérer comme dans le cas précédent. Huile légèrement jaune. Eb. 1,1 mm. 154-157°. Rendement 6 gr., soit 63 %.

Titrage :

0,998 gr. de base neutralisent.....	3,7 cm ³ d'HCl N
Calculé	3,7 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans l'acétone additionnée d'un peu d'alcool abs. Cristaux blancs. P. F. 173°.

Dosage du chlore :

Trouvé	11,63 % Cl
Calculé pour C ₁₈ H ₂₃ ON.HCl	11,60 % Cl

Pipéridinoéthoxy-4-diphényle.



P. M. 281

1360 F.

Oxy-4-diphényle.....	9 gr.
{ Sodium.....	1,4 gr.
{ Alcool abs.	80 cm ³
Chloro-1-pipéridino-2-éthane.....	9 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 155°. Traitement habituel. Huile légèrement jaune, qui cristallise. P. F. 43°. Eb. 2,5 mm. 182°. Rendement 9 gr., soit 61 %.

Titrage :

0,955 gr. de base neutralisent.....	3,45 cm ³ d'HCl N
Calculé	3,40 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans un mélange d'acétone et d'alcool. Il est peu soluble dans l'eau froide et recristallise dans ce solvant. Ecailles blanches. P. F. 198°.

Dosage du chlore :

Trouvé	11,15 % Cl
Calculé pour C ₁₉ H ₂₃ ON.HCl.....	11,15 % Cl

Diméthylaminoéthoxy-4-diphényle.



P. M. 241

1359 F.

Oxy-4-diphényle.....	9 gr.
{ Sodium.....	1,7 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-diméthylamino-2-éthane	8 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 147°. Traitement habituel. Huile presque incolore qui se prend en une masse solide. P. F. 51°. Eb. 1,2 mm. 152-154°. Rendement 4 gr., soit 31 %.

Titration :

2,315 gr. de base neutralisent.....	9,65 cm ³ d'HCl N
Calculé	9,60 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate recrystallise dans l'alcool. Aiguilles blanches. P. F. 203°.

Dosage du chlore :

Trouvé	12,84 % Cl
Calculé pour C ₁₆ H ₁₉ ON.HCl.....	12,80 % Cl

Bromoéthoxy-4-diphényle.



{	Oxy-4-diphényle.....	8,5 gr.
	Bromure d'éthylène.....	10 gr.
	Alcool abs.	20 cm ³
	Sodium.....	1,2 gr.
	Alcool abs.	50 cm ³

On opère de la même manière comme pour le produit isomère, décrit dans la série de l'oxy-2-diphényle (p. 16). On obtient une huile qui se prend tout de suite en une masse cristalline. Rendement 7 gr., soit 50 %. On recrystallise dans l'alcool. P. F. 111°. Prismes blancs.

Dosage du brome (Charpentier et Volhard) :

Trouvé	28,92 % Br
Calculé pour C ₁₄ H ₁₃ OBr	28,90 % Br

Monoéthylaminoéthoxy-4-diphényle.



Bromoéthoxy-4-diphényle.....	6 gr.
Monoéthylamine en solution benzénique	
à 33 %	5 cm ³

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 100°. Traiter

comme le corps isomère de la série de l'oxy-2-diphényle (p. 21), Eb. $0,8 \text{ mm.}$ 174-176°. Huile presque incolore qui cristallise. P. F. 46°. Rendement 5 gr., soit 95 %.

Titrage :

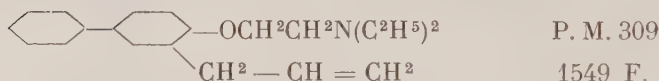
1,283 gr. de base neutralisent.....	5,35 cm ³ d'HCl N
Calculé	5,32 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans l'eau. Ecailles blanches. P. F. 249°:

Dosage du chlore :

Trouvé	12,96 % Cl
Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ON} \cdot \text{HCl}$	12,90 % Cl

Diéthylaminoéthoxy-4-allyl-3-diphényle.



Oxy-4-allyl-3-diphényle (v. p. 47).....	7 gr.
{ Sodium.....	1 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane.....	6 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 153°. Traiter comme le corps isomère (v. p. 23). Eb. $1,2 \text{ mm.}$ 182-183°. Rendement 7 gr., soit 67 %.

Titrage :

1,052 gr. de base neutralisent.....	3,4 cm ³ d'HCl N
Calculé	3,4 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans l'acétone additionnée d'une petite quantité d'alcool. Aiguilles blanches. P. F. 146°.

Dosage du chlore :

Trouvé	10,34 % Cl
Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot \text{HCl}$	10,27 % Cl

CHAPITRE II

SYNTHÈSE D'OXY-ALCOYL AMINOALCOXY-DIPHÉNYLES

REMARQUES GÉNÉRALES

Pour la synthèse de ces produits nous avons envisagé les méthodes décrites dans le premier chapitre pour la préparation des aminoalcoxy-diphényles, en partant des diphénols. Nous avons préparé quelques oxy-diéthylamino-éthoxy- et oxy-pipéridinoéthoxy-diphényles d'après la deuxième méthode (v. p. 9), mais constatant que les propriétés physiologiques de ces corps ne présentent pas d'intérêt particulier, nous avons abandonné l'étude de cette série.

PRÉPARATION DES DIOXY-DIPHÉNYLES. — Le dioxy-2,2'-diphényle étant un produit commercial nous ne l'avons pas préparé.

Nous avons trouvé dans la littérature la description de deux méthodes de préparation du dioxy-3,3' diphényle.

1. Sulfonation du diphényle suivie d'une fusion alcaline [6].

2. Diazotation de l'o-dianisidine, décomposition du corps tétrazoïque dans l'alcool et saponification de l'éther méthylique [10].

La première méthode ne nous ayant donné que des produits carbonisés nous avons employé la deuxième méthode.

Nous avons obtenu le dioxy-4,4'-diphényle à partir de la

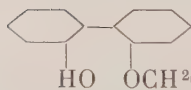
benzidine par diazotation et décomposition du tétrazoïque [11].

PRÉPARATION DES OXY-AMINOALCOXY-DIPHÉNYLES. — Pour n'obtenir que le produit monosubstitué nous avons employé un léger excès de chloro-amino alcane et de sodium. De cette façon les proportions de produit disubstitué ont été insignifiantes. Les bases isolées étaient distillées dans le vide. Elles se sont présentées sous forme d'huile incolore et quelques-unes se sont prises après un certain temps en masse cristalline. Nous avons pu faire recristalliser en général les bases qui fondent, au-dessus de 50°. Le titrage avec de l'acide chlorhydrique N se fait très facilement. Les chlorhydrates ont été purifiés par recristallisation dans différents solvants organiques ou dans l'eau. Le dosage du chlore a été effectué d'après la méthode de Volhard.

PARTIE PRATIQUE

A. — Série du dioxy-2,2'-diphényle.

Oxy-2-diéthylaminoéthoxy-2'-diphényle



P. M. 285

1286 F.

10 gr. de dioxy-2,2'-diphényle sont dissous dans 20 cm³ d'alcool abs. On ajoute de l'éthylate de sodium, préparé à partir de 1,5 gr. de sodium et de 60 cm³ d'alcool abs. On chauffe la solution avec 9 gr. de chloro-1-diéthylamino-2-éthane en tube scellé pendant une nuit à 154°. On essore le chlorure de sodium formé et on le lave avec de l'alcool. L'alcool est chassé dans le vide. On reprend le résidu avec de l'éther et on extrait avec de l'acide chlorhydrique. Le diphénol qui n'a pas réagi reste dans l'éther et peut être récupéré. On décolore la solution aqueuse avec du noir végétal, on l'alcalinise avec de la soude et on extrait le di-diéthylaminoéthoxy-2,2'-diphényle formé avec de l'éther.

On acidifie ensuite progressivement la solution alcaline en extrayant au fur et à mesure avec de l'éther. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium, puis l'éther est chassé. Le résidu est distillé dans le vide. Eb. $_{1,2\text{ mm.}}$ 182-183°. Huile presque incolore. Rendement 11 gr., soit 72 %.

Titration de la base :

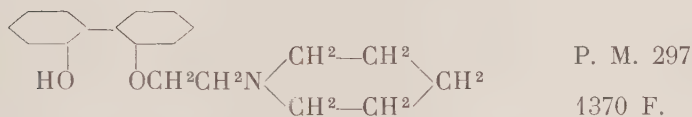
1,301 gr. de base neutralisent.....	4,55 cm ³ d'HCl N
Calculé	4,55 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est cristallisé dans l'acétone mélangée d'un peu d'alcool. Aiguilles blanches. P. F. 151°.

Dosage du chlore :

Trouvé	11,09 % Cl
Calculé pour C ₁₅ H ₂₃ O ₂ N.HCl.....	11,02 % Cl

Oxy-2-pipéridinoéthoxy-2'-diphényle.



Dioxy-2,2'-diphényle	10 gr.
{ Sodium.....	1,4 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-pipéridino-2-éthane.....	9 gr.

Chauffer pendant une nuit en tube scellé à 147°. Opérer comme dans le cas précédent. Huile presque incolore. Eb. $_{1,44\text{ mm.}}$ 189-191°. Rendement 11 gr., soit 69 %. Après un certain temps, elle se prend en une masse cristalline. Recristallisé dans l'alcool. Cristaux blancs. P. F. 98°.

Titration :

2,144 gr. de base neutralisent.....	7,3 cm ³ d'HCl N
Calculé	7,23 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate recristallise dans un mélange d'alcool abs. et d'acétone. P. F. 192°. Aiguilles blanches.

Dosage du chlore :

Trouvé	10,72 % Cl
Calculé pour $C_{19}H_{23}O_2N \cdot HCl$	10,65 % Cl

B. — Série du dioxy-3,3'-diphényle.

Oxy-3-diéthylaminoéthoxy-3'-diphényle.



Dioxy-3,3'-diphényle	10 gr.
{ Sodium	1,5 gr.
{ Alcool abs.	80 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane	9 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 150°. Traitement habituel. Eb. 1,4 mm. 188-191°. On obtient 11 gr. d'une huile presque incolore. Rendement 72 %.

Titrage :

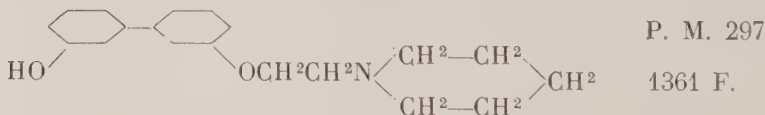
1,273 gr. de base neutralisent	4,5 cm ³ d'HCl N
Calculé	4,47 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans un mélange d'alcool et d'acétone. P.F. 135° avec décomposition. Cristaux blancs, très hygroscopiques.

Dosage du chlore :

Trouvé	11,05 % Cl
Calculé pour $C_{18}H_{23}O_2N \cdot HCl$	11,02 % Cl

Oxy-3-pipéridinoéthoxy-3'-diphényle.



Dioxy-3,3'-diphényle	10 gr.
{ Sodium	1,4 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-pipéridino-2-éthane	9 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 143°. Traitement usuel. Une huile dense distille. Eb. _{1,3 mm.} 190-191°. Rendement 10 gr., soit 63 %.

Titrage :

1,554 gr. de base neutralisent.....	5,3 cm ³ d'HCl N
Calculé	5,23 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate, recristallisé dans l'alcool, fond entre 260° et 270° avec décomposition.

Dosage du chlore :

Trouvé	10,58 % Cl
Calculé pour C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N.HCl	10,65 % Cl

C. — Série du dioxy-4,4'-diphényle.

Oxy-4-diéthylaminoéthoxy-4'-diphényle.



Dioxy-4,4'-diphényle	10 gr.
{ Sodium	1,5 gr.
{ Alcool abs.	80 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane	9 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 147°. Traiter comme dans le cas précédent. Eb. _{2,3 mm.} 189-192°. On obtient 11 gr. d'une huile presque incolore, qui cristallise. P. F. 43°. Rendement 65 %.

Titrage :

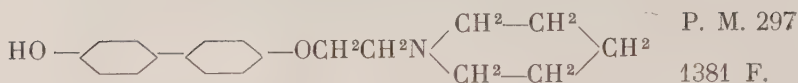
1,011 gr. de base neutralisent.....	3,55 cm ³ d'HCl N
Calculé	3,55 cm ² d'HCl N

On fait recristalliser le chlorhydrate dans un mélange d'alcool et d'acétone. Cristaux blancs. P. F. 236°.

Dosage du chlore :

Trouvé	11,08 % Cl
Calculé pour C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N.HCl	11,02 % Cl

Oxy-4-pipéridinoéthoxy-4'-diphényle.



Dioxy-4,4'-diphényle	10 gr.
\ Sodium	1,4 gr.
/ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-pipéridino-2-éthane.....	9 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 147°. Après traitement usuel on obtient 11 gr. d'une huile légèrement jaune qui cristallise. Eb. _{1,1 mm.} 225-228°. P. F. 51°. Rendement 69 %.

Titrage :

1,480 gr. de base neutralisent.....	4,9 cm ³ d'HCl N
Calculé	4,88 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate est recristallisé dans l'eau où il est peu soluble à froid. P. F. 265°.

Dosage du chlore :

Trouvé	10,63 % Cl
Calculé pour C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N.HCl.....	10,65 % Cl

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DE DI-ALCOYLAMINOALCOXY-DIPHÉNYLES

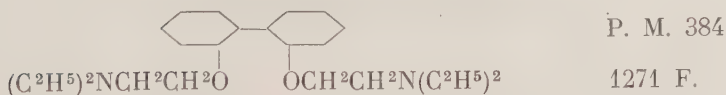
REMARQUES GÉNÉRALES

Les dérivés disubstitués ne se laissent préparer à partir du dioxy-diphényle d'après la méthode 2 (v. p. 11) qu'avec de mauvais rendements (35 % env.). Les rendements sont meilleurs, si on prépare d'abord les produits monosubstitués (chap. II) et si on répète sur ceux-ci la première condensation. Avec cette méthode nous avons pu obtenir des rendements de 50 % par rapport au dioxy-diphényle. Les bases isolées ont été purifiées par distillation dans le vide ou par recristallisation. Nous avons effectué le dosage de la base par neutralisation au tournesol des deux fonctions aminées avec de l'acide chlorhydrique N. Les dichlorhydrates ont été recristallisés dans de différents solvants organiques ou dans l'eau.

PARTIE PRATIQUE

A. — Série du dioxy-2,2'-diphényle.

Di-diéthylaminoéthoxy-2,2'-diphényle



Oxy-2-diéthylaminoéthoxy-2'-diphényle	10 gr.
{ Sodium.....	1 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane.....	6 gr.

H. Strickler

Le mélange est chauffé pendant une nuit en tube scellé à 156°. Le chlorure de sodium est essoré et lavé à l'alcool. Après évaporation de l'alcool on reprend le résidu par de l'éther et on lave la solution étherée avec de la soude qui élimine la matière première n'ayant pas réagi. On sèche la solution étherée sur sulfate de sodium et on chasse l'éther. Le résidu est distillé dans le vide. Eb. $_{1,2 \text{ mm.}}$ 183-185°. Huile incolore. Rendement 10 gr., soit 74 %.

Titrage :

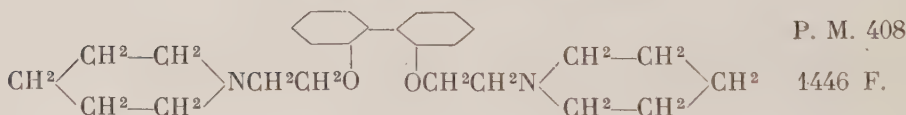
2,137 gr. de base neutralisent.....	12,1 cm ³ d'HCl N
Calculé pour 2 HCl	12,08 cm ³ d'HCl N

Le dichlorhydrate est recristallisé dans l'acétone. P. F. 138°. Cristaux blancs.

Dosage du chlore :

Trouvé	15,57 % Cl
Calculé pour C ₂₆ H ₃₃ O ₂ N ₂ .2HCl	15,53 % Cl

Di-pipéridinoéthoxy-2,2'-diphényle.



Oxy-2-pipéridinoéthoxy-2-diphényle...	12 gr.
{ Sodium	1,1 gr.
{ Alcool abs.	80 cm ³
Chloro-1-pipéridino-2-éthane.....	7 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 142°. Traiter comme dans le cas précédent. On obtient 12 gr. d'une huile légèrement jaune. Eb. $_{0,8 \text{ mm.}}$ 202-204°. Rendement 73 %.

Titrage :

1,722 gr. de base neutralisent.....	8,50 cm ³ d'HCl N
Calculé pour 2 HCl	8,44 cm ³ d'HCl N

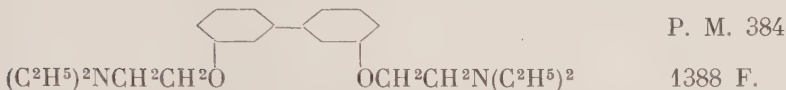
Le dichlorhydrate est recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther. Aiguilles blanches. P. F. 197°.

Dosage du chlore :

Trouvé	14,79 % Cl
Calculé pour $C_{26}H_{36}O_2N_2 \cdot 2HCl$	14,75 % Cl

B. — Série du dioxy-3,3'-diphényle.

Di-diéthylaminoéthoxy-3,3'-diphényle.



Oxy-3-diéthylaminoéthoxy-3'-diphényle	10 gr.
{ Sodium	1 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane	6 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 156°. Traitement habituel. Eb. _{1,4 mm.} 185-186°. Huile presque incolore. Rendement 10 gr., soit 74 %.

Titrage :

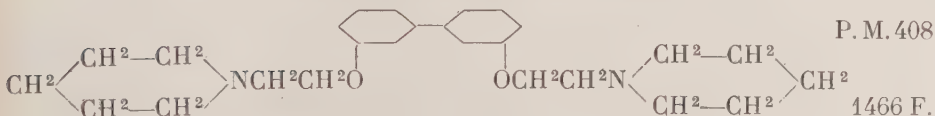
1,397 gr. de base neutralisent	7,3 cm ³ d'HCl N
Calculé pour 2 HCl	7,28 cm ³ d'HCl N

Le dichlorhydrate est recristallisé dans l'alcool. Cristaux blancs. P. F. 183°.

Dosage du chlore :

Trouvé	15,50 % Cl
Calculé pour $C_{24}H_{36}O_2N_2 \cdot 2HCl$	15,53 % Cl

Di-pipéridinoéthoxy-3,3'-diphényle.



Oxy-3-pipéridinoéthoxy-3'-diphényle ..	8 gr.
{ Sodium	0,9 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-pipéridino-2-éthane	6 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 142°. Traitement usuel. Huile incolore. Eb. 0,8 mm. 197-200°. Rendement 8 gr., soit 73 %.

Titration :

1,683 gr. de base neutralisent.....	8,25 cm ³ d'HCl N
Calculé pour 2HCl	8,25 cm ³ d'HCl N

Le dichlorhydrate est cristallisé dans l'alcool. P. F. 253°. Aiguilles blanches.

Dosage du chlore :

Trouvé	14,80 % Cl
Calculé pour C ₂₆ H ₃₆ O ₂ N ₂ .2 HCl.....	14,75 % Cl

C. — Série du dioxy-4,4'-diphényle.

Di-diéthylaminoéthoxy-4,4'-diphényle.



Oxy-4-diéthylaminoéthoxy-4'-diphényle	10 gr.
{ Sodium.....	1 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane.....	6 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 147°. Traiter comme d'habitude. Eb. 0,9 mm. 185-189°. Huile presque incolore qui se prend au bout d'un certain temps en une masse cristalline. P. F. 38°. Rendement 9 gr., soit 67 %.

Titration :

0,742 gr. de base neutralisent.....	3,85 cm ³ d'HCl N
Calculé pour 2HCl	3,86 cm ³ d'HCl N

Le dichlorhydrate est recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther. On obtient des bâtonnets blancs qui se colorent à l'air d'abord en jaune, puis en vert. P. F. 227°.

Dosage du chlore :

Trouvé	15,56 % Cl
Calculé pour C ₂₄ H ₃₆ O ₂ N ₂ .2HCl	15,53 % Cl

Di-pipéridinoéthoxy-4,4'-diphényle.



P. M. 408 1389 F.

Oxy-4-pipéridinoéthoxy-4'-diphényle ..	10 gr.
{ Sodium.....	0,9 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³
Chloro-1-pipéridino-2-éthane.....	6 gr.

Chauffer en tube scellé pendant une nuit à 150°. Traitement habituel. La base, solide, est purifiée par cristallisation dans l'alcool. Ecailles blanches. P. F. 103°. Rendement 9 gr., soit 66 %.

Titration :

1,184 gr. de base neutralisent.....	5,8 cm ³ d'HCl N
Calculé pour 2HCl	5,83 cm ³ d'HCl N

Le dichlorhydrate est recristallisé dans un mélange d'alcool et d'acétone. P. F. 294°. Prismes blancs.

Dosage du chlore :

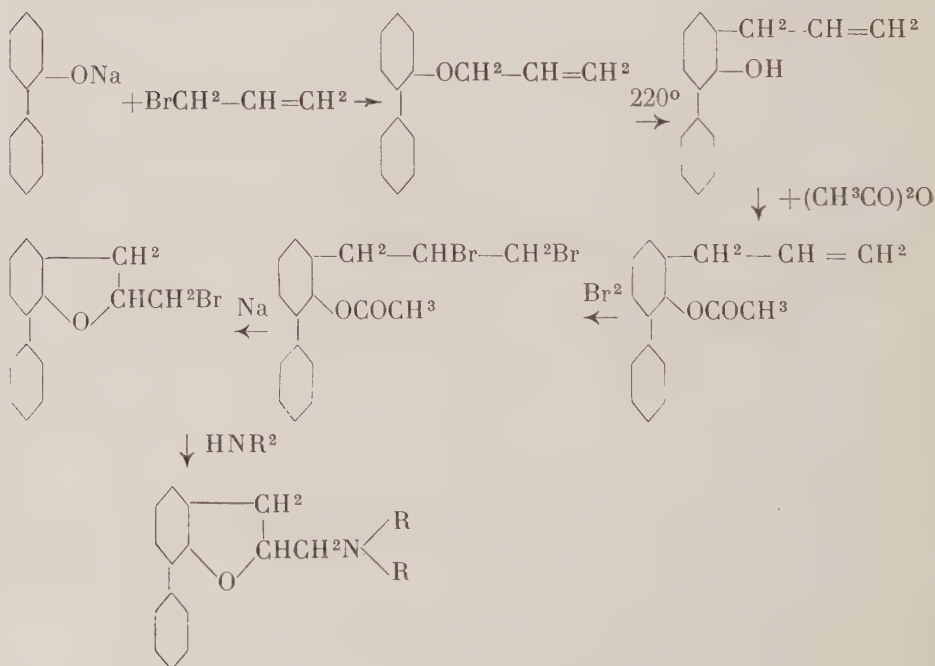
Trouvé	14,78 % Cl
Calculé pour C ₂₅ H ₃₆ O ₂ N ₂ .2HCl	14,75 % Cl

CHAPITRE IV

SYNTHÈSE D'AMINOMÉTHYL-PHÉNYL-COUMARANES

REMARQUES GÉNÉRALES

Pour préparer quelques aminométhyl-phényl-coumaranes nous avons suivi les indications de Claisen [12] et d'Adams et Rindfus [13] et de Fourneau et Maderni [1]. En partant de l'oxydiphényle au lieu du phénol et en variant un peu les procédés nous avons obtenu de bons résultats. Nous avons exécuté les opérations suivantes :



PRÉPARATION DES ALLYLOXY-DIPHÉNYLES. — L'éthérification de l'oxy-diphényle a été faite en milieu alcoolique avec du bromure d'allyle et de l'éthylate de sodium à chaud. A la température de l'ébullition de l'alcool la transposition de Claisen n'ayant pas lieu et la présence d'une deuxième molécule de bromure d'allyle ne présente aucun inconvénient. Aussi pour éthérifier la plus grande quantité possible d'oxy-diphényle nous avons employé un excès de 50 % environ de bromure d'allyle et de sodium. Après évaporation de l'alcool on reprend le résidu avec de l'éther et on lave la solution étherée avec de la soude. L'éther est séché et chassé. Le résidu ne peut pas être distillé parce que la transposition de Claisen s'effectue à une température au-dessous du point d'ébullition de l'allyl-oxy-diphényle. On le purifie, s'il est solide, par recristallisation. On obtient des produits incolores.

PRÉPARATION DES OXY-ALLYL-DIPHÉNYLES. — La transposition de Claisen s'effectue avec de très bons rendements en chauffant l'allyloxy-diphényle (qui n'a pas besoin d'être purifié) au bain métallique pendant deux heures à une température de 220°. Les oxy-allyl-diphényles sont repris par de la soude et lavés à l'éther pour enlever les corps neutres. Après l'isolement des oxy-allyl-diphényles nous les avons purifiés par distillation. Ce sont des huiles incolores ou des cristaux blancs.

PRÉPARATION DES ACÉTOXY-ALLYL-DIPHÉNYLES. — L'acétylation a été effectuée d'après la méthode classique par chauffage à l'ébullition de l'oxy-allyl-diphényle avec un excès d'anhydride acétique pendant trois heures [12]. Les produits acétylés ont été distillés dans le vide.

PRÉPARATION DES ACÉTOXY-(DIBROMO- β , γ ALLYL)-DIPHÉNYLES. — La bromuration de la chaîne allylique [13] par le brome se fait normalement, si on opère à basse température. Nous avons donc opéré à une température de -5° en employant le sulfure de carbone comme solvant. Pour ne jamais avoir

un excès de brome libre dans le mélange, nous avons ajouté le brome en solution dans le sulfure de carbone, très lentement et en agitant vivement. Le produit bromé ne distille pas dans le vide. Nous l'avons purifié par cristallisation ou par extraction avec de l'éther de pétrole, suivant que le corps est solide ou huileux.

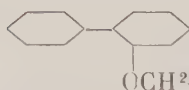
PRÉPARATION DES BROMOMÉTHYL-PHÉNYL-COUMARANES. — La cyclisation s'effectue très facilement en faisant réagir une molécule d'éthylate de sodium sur les produits dibromés [13]. En ajoutant très lentement l'éthylate de sodium on évite que le deuxième atome de brome ne réagisse. Après l'évaporation de l'alcool on obtient une huile ou des cristaux. Nous les avons purifiés comme précédemment.

PRÉPARATION DES ALCOYLAMINOMÉTHYL-PHÉNYL-COUMARANES. — Nous avons remplacé le brome par une amine d'après la méthode usuelle en chauffant le mélange du produit bromé avec l'amine en tube scellé pendant une nuit à 120°-140°. Les bases isolées ne sont pas distillables en règle générale; nous avons préparé d'abord les chlorhydrates et nous les avons purifiés par recristallisation. A partir des chlorhydrates purifiés nous avons obtenu les bases pures. Les rendements ont été inférieurs à ceux que nous avons notés pour la même action de l'amine sur les bromoéthoxydiphényles. Ce fait nous a prouvé, comme l'ont déjà constaté Adams et Rindfus, que le brome fixé sur le méthyle du coumarane n'est pas très réactif.

PARTIE PRATIQUE

A. — Série de l'aminométhyl-2-phényl-7-coumarane.

Allyloxy-2-diphényle.

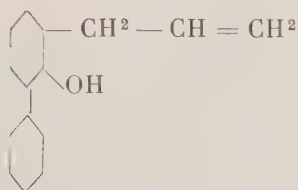


P. M. 210

34 gr. d'oxy-2-diphényle sont dissous dans 40 gr de bro-

mure d'allyle au bain-marie. On ajoute peu à peu en 20 minutes environ en agitant 7,6 gr. de sodium dissous dans 150 cm³ d'alcool absolu. On chauffe encore pendant deux heures. Le bromure de sodium formé est essoré et lavé à l'alcool. On chasse l'alcool dans le vide, on reprend le résidu avec de l'éther et on le lave avec de la soude. L'éther est séché et chassé. On obtient 41 gr. d'une huile légèrement jaune. Rendement 98 %

Oxy-2-allyl-3-diphényle.

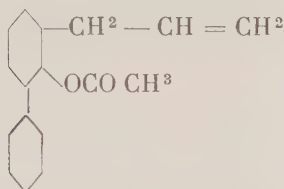


P. M. 210

1533 F.

On chauffe au bain métallique 41 gr. d'allyloxy-2-diphényle pendant deux heures à 220°. L'huile brunit légèrement. Après refroidissement on la reprend avec de l'éther et on épuise avec de la soude. On remet le phénol en liberté avec de l'acide chlorhydrique et on extrait à l'éther. On distille le résidu dans le vide Eb. 0,76 mm. 138°. Huile incolore. Rendement 38 gr., soit 92 %.

Acétoxy-2-allyl-3-diphényle.

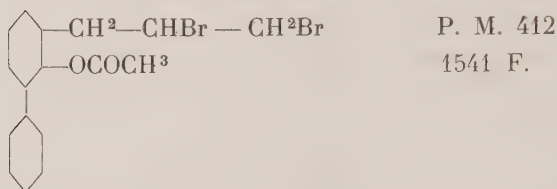


P. M. 252

Le mélange de 27 gr. d'oxy-2-allyl-3-diphényle et de 32 cm³ d'anhydride acétique est chauffé pendant trois heures à l'ébullition. On chasse l'anhydride acétique et l'acide acétique formé dans le vide, on reprend le résidu avec de l'éther et on le lave avec de la soude pour éliminer le phénol qui n'a

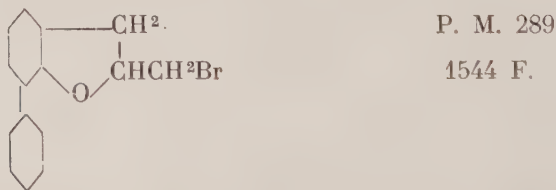
pas réagi. L'éther est séché et chassé. Eb. _{12 mm.} 181-184°. Huile incolore. Le rendement : 32 gr. est quantitatif.

Acétoxy-2-(dibromo-β, γ-allyl)-3-diphényle.



30 gr. d'acétoxy-2-allyl-3-diphényle sont dissous dans 100 cm³ de sulfure de carbone et refroidis à — 5°. On ajoute très lentement en agitant 19 gr. de brome dilués avec 50 cm³ de sulfure de carbone. Le sulfure de carbone est chassé. Le résidu est une huile jaune foncé. Nous ne sommes pas arrivé à faire cristalliser le produit. Nous l'avons purifié en le dissolvant dans l'éther de pétrole chaud. Il reste une résine brun-foncé. On décante, on chasse l'éther de pétrole et on répète l'opération encore une fois. L'huile est encore jaune. On la dissout dans l'alcool et on décolore la solution avec du noir. Après l'évaporation de l'alcool, l'acétoxy-2 (dibromo-β, γ-allyl)-3-diphényle reste sous forme d'une huile faiblement colorée en jaune. Rendement 45 gr., soit 92 %.

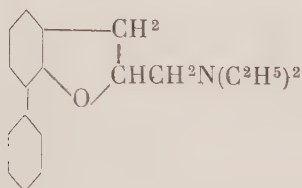
Bromométhyl-2-phényle-7-coumarane.



Cette opération se fait au bain-marie : on ajoute très lentement et en agitant de l'éthylate de sodium, préparé à partir de 0,55 gr. de sodium et de 20 cm³ d'alcool abs., à une solution de 15 gr. d'acétoxy-2- (dibromo-β, γ-allyl)-3-

diphényle dans 100 cm³ de benzène absolu. On chauffe encore une heure. Le chlorure de sodium est essoré et lavé avec de l'alcool. On chasse l'alcool dans le vide. Il reste une huile ayant une odeur aromatique. Elle se décompose lorsqu'on la distille dans le vide. Nous l'avons purifiée de la même façon que le produit précédent. On obtient 7 gr. d'une huile légèrement jaune. Rendement 61 %.

Diéthylaminométhyl-2-phényl 7-coumarane.



P. M. 281

1548 F.

7 gr. de bromométhyl-2-phényl-7-coumarane et 5 gr. de diéthylamine dissous dans 20 cm³ de benzène, sont chauffés en tube scellé pendant une nuit à 137°. Le bromhydrate de diéthylamine est essoré. On extrait la solution benzénique avec de l'acide chlorhydrique et on décolore la couche aqueuse avec du noir. On alcalinise et épuise avec de l'éther. L'extrait étheré est séché et l'éther est évaporé. Le résidu se décompose au cours de la distillation dans le vide. Nous l'avons repris avec de l'alcool et de l'eau et neutralisé avec de l'acide chlorhydrique au tournesol. On évapore à sec et on fait cristalliser le sel dans un mélange d'acétone et d'éther. Aiguilles blanches qui jaunissent à l'air. P. F. 182°. Rendement 4 gr., soit 52 %.

Dosage du chlore :

Trouvé	11,25 % Cl
Calculé pour C ₁₉ H ₂₃ ON.HCl	11,18 % Cl

A partir du chlorhydrate nous avons mis la base en liberté. Elle se présente sous la forme d'une huile incolore.

Titrage :

1,002 gr. de base neutralisent	3,6 cm ³ d'HCl N
Calculé	3,57 cm ³ d'HCl N

Diméthylaminométhyl-2-phényl-7-coumarane.



P. M. 253

1496 F.

11 gr. de bromométhyl-2-phényl-7-coumarane et 15 gr. de diméthylamine en solution benzénique à 33 % sont chauffés pendant une nuit en tube scellé à 122°. Opérer comme dans le cas précédent. La base est dans ce cas distillable. Eb. $1,7$ mm. 172-174°. Huile jaunâtre. Rendement 5 gr., soit 60 %.

Titrage :

1,043 gr. de base neutralisent.....	3,9 cm ³ d'HCl N
Calculé	4,12 cm ³ d'HCl N

Le chlorhydrate cristallise dans l'acétone. Cristaux blancs. P. F. 210°.

Dosage du chlore :

Trouvé.....	12,34 % Cl
Calculé pour C ₁₇ H ₁₉ ON.HCl.....	12,26 % Cl

B. — Série de l'aminométhyl-2-phényl-5-coumarane.

Allyloxy-4-diphényle.



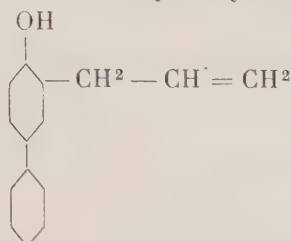
P. M. 210

{ Oxy-4-diphényle.....	51 gr.
{ Bromure d'éthylène.....	60 gr.
{ Sodium.....	11 gr.
{ Alcool abs.	180 cm ³

Traiter de la même façon que pour l'éther isomère (v. p. 42). Après l'évaporation de l'éther on obtient des cris-

taux rougeâtres. On les recristallise dans l'éther de pétrole. Ecaillés blanches. P. F. 87°. Rendement 62 gr., soit 98 %.

Oxy-4-allyl-3-diphényle.

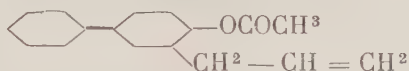


P. M. 210

1547 F.

62 gr. d'allyloxy-4-diphényle sont chauffés pendant deux heures à 220°. On opère de la même manière que pour le phénol isomère (v. p. 43). Eb. ^{48 mm.} 206°-209°. On obtient une huile jaunâtre qui cristallise. Rendement 61 gr., soit 99 %. On recristallise dans l'éther de pétrole. Aiguilles blanches. P. F. 78°. Le phénol sodé est très peu soluble dans l'eau (2 % env.).

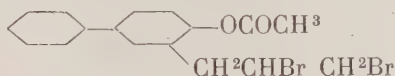
Acétoxy-4-allyl-3-diphényle.



P. M. 252

42 gr. d'oxy-4-allyl-3-diphényle et 51 cm³ d'anhydride acétique sont chauffés pendant quatre heures à l'ébullition. Même traitement que pour le produit isomère (v. p. 43). Eb. ^{1,3 mm.} 196°. Huile incolore. Rendement 48 gr., soit 96 %.

Acétoxy-4-(dibromo-β, γ-allyl)-3-diphényle.



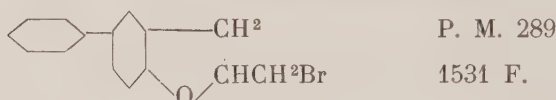
P. M. 412

1528 F.

{ Acétoxy-4-allyl-3-diphényle	45	gr.
{ Sulfure de carbone.....	150	cm ³
{ Brome	25,5	gr.
{ Sulfure de carbone.....	70	cm ³

Traiter de la même manière que pour le produit isomère (v. p. 44). Le produit se prend en une masse solide à la fin de la réaction. On recristallise dans l'alcool. Aiguilles blanches. P. F. 85°. Rendement 66 gr., soit 91 %.

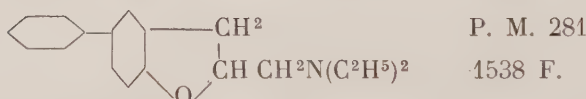
Bromométhyl-2-phényl-5-coumarane.



{ Acétoxy-4-(dibromo-β,γ-allyl)-3-diphé-	
nyle	49 gr.
{ Alcool abs.	330 cm ³
{ Sodium	2,7 gr.
{ Alcool abs.	70 cm ³

Même traitement que pour le coumarane isomère (v. p. 44). On obtient une poudre jaunâtre qu'on recristallise dans l'alcool. Ecaillés blanches. P. F. 69°. Rendement 20 gr., soit 58 %.

Diéthylaminométhyl-2-phényl-5-coumarane.



Bromométhyl-2-phényl-5-coumarane...	10 gr.
Diéthylamine	7 gr.
Benzène	30 cm ³

Opérer de la même manière que pour le corps isomère (v. p. 45). On fait cristalliser le chlorhydrate dans un mélange d'alcool et d'acétone. Cristaux blancs. P. F. 171°. Rendement 5 gr., soit 51 %.

Dosage du chlore :

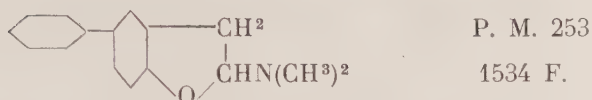
Trouvé	11,16 % Cl
Calculé pour C ₁₉ H ₂₃ ON.HCl	11,18 % Cl

La base libre est une huile incolore.

Titrage :

0,892 gr. de base neutralisent.....	3,2 cm ³ d'HCl N
Calculé	3,17 cm ³ d'HCl N

Diméthylaminométhyl-2-phényl-5-coumarane.



Bromométhyl-2-phényl-5-coumarane...	10 gr.
Diéthylamine en solution benzénique à 33 %	15 gr.

Traiter comme dans le cas précédent. Le chlorhydrate précipité par la neutralisation de la base avec de l'acide chlorhydrique, recristallise dans l'alcool. Aiguilles blanches. P. F. 232°. Rendement 7 gr., soit 70 %.

Dosage du chlore :

Trouvé	12,28 % Cl
Calculé pour C ₁₇ H ₁₉ ON.HCl.....	12,26 % Cl

La base libre se présente sous la forme d'écailles blanches cristallisant dans l'alcool. P. F. 78°.

Titrage :

1,390 gr. de base neutralisent.....	5,5 cm ³ d'HCl N
Calculé	5,50 cm ³ d'HCl N

CHAPITRE V

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE.

La série du diphényle oxyéthylamine s'est révélée relativement homogène au point de vue des propriétés pharmacodynamiques. Les différents isomères de positions ou encore les dérivés isomères ne différant entre eux que par la nature du substituant sur l'amine n'ont présenté que des différences quantitatives de leur activité ; nous n'avons pas rencontré dans cette série d'oppositions radicales entre les différents termes telles qu'elles se présentent par exemple, dans la série de l'alcoylaminoéthoxy-phényle.

Comparés aux dérivés benzéniques correspondants ils se montrent d'une manière générale plus faiblement sympathicolytiques ; ils n'empêchent que faiblement les effets de l'excitation des nerfs sympathiques et s'opposent peu à l'action de l'adrénaline.

Ainsi que nous l'avons indiqué déjà dans notre introduction ce sont avant tout les effets de ces dérivés sur le cœur qui nous ont paru remarquables et, à ce point de vue, le diéthylaminoéthoxy-2-diphényle (1262 F.) s'est montré particulièrement intéressant. Nous aborderons en premier lieu l'étude pharmacodynamique de cette substance, avant de comparer les propriétés du 1262 F. à celles des autres termes de la série du diphényle.

1262 F.

A. — Toxicité.

A la dose de 0, 005 gr. par 20 gr. (voie sous-cutanée) le 1262 F. produit chez la souris une excitation violente, suivie d'asthénie.

Chez le lapin, par voie intraveineuse, le 1262 F. est toléré à la dose de 0, 015 gr. par kg. et toxique à 0, 020 gr. par kg. Par voie sous-cutanée, il est toléré à la dose de 0, 040 gr. par kg. et toxique à 0, 060 gr. par kg.

Par rapport aux dioxans on peut établir les comparaisons suivantes :

	1262 F.	883 F.	933 F.
Dose tolérée.....	0,015 gr/kg	0,020 gr/kg	0,030 gr/kg
Dose toxique.....	0,020 gr/kg	0,030 gr/kg	0,040 gr/kg

Les essais suivants ont été faits chez le chien par voie sous-cutanée :

0,020 gr/kg	aucun symptôme d'intolérance.
0,040 gr/kg	aucun symptôme d'intolérance sur le tracé électrocardiographique ; aplatissement de l'onde T qui peut être inversée.
0,060 gr/kg	même observation.
0,080 gr/kg	animal couché sur le côté, présentant des mouvements convulsifs ; salivation, vomissement ; se remet en 2 heures ; aux phénomènes d'excitation motrice avec parésie du train postérieur correspond une tachycardie (le pouls passe de 120 à 200). Sur le é-c-g. la modification porte entièrement sur l'onde T qui, de négative, devient positive et parfois ondulante.

On sait que, à la dose de 0, 005 gr. kg. sous-cutanée, le 883 F. et surtout le 933 F. sont déjà susceptibles de provoquer une tachycardie importante, le pouls passant de 120 à 300 par minute. On constate donc que si l'on ne compare pas les doses toxiques, mais les phénomènes d'intolérance en relation avec les phénomènes d'excitation centrale (vomis-

sement, tachycardie), le 1262 F. est mieux toléré que le 933 F. et le 883 F.

Cette dernière conclusion et celle à laquelle conduit également l'observation clinique, ont permis d'administrer le 1262 F. aux malades aux doses de 0,100 gr. et de 0,200 gr. par voie buccale.

B. — Propriétés pharmacodynamiques du 1262 F.

Nous serons bref sur les effets pharmacodynamiques du 1262 F. en dehors des effets cardiaques. Ce produit n'a qu'une faible action sur le système nerveux central. A dose toxique le produit est convulsivant pour le chien et le lapin, l'action analgésique est très faible et le 1262 F. ne facilite pas la narcose comme le font par exemple, les aminométhylbenzodioxans. Le 1262 F. agit faiblement sur le tonus végétatif : on observe une certaine diminution de l'excitabilité vagale et, à forte dose, un certain antagonisme vis-à-vis des effets hypertenseurs de l'adrénaline.

Le 1262 F. diminue généralement le tonus intestinal aussi bien *in vivo*, que dans les essais effectués sur l'intestin isolé. Ces propriétés spasmolytiques font qu'il se montre *in vitro* fortement antagoniste des agents contracturants : acétylcholine et chlorure de baryum (intestin isolé du cobaye et du lapin). Sur certains muscles lisses, pourtant, le 1262 F. produit une contraction ; c'est le cas de l'utérus du rat et du cobaye et même de la portion iléale de l'intestin du rat.

C'est une substance hypotensive lorsqu'elle est injectée par voie intraveineuse chez le chien et chez le lapin ; l'hypotension n'est pourtant pas proportionnelle à la dose ; elle est généralement de courte durée ; des doses successives ont un effet de moins en moins marqué. Le mécanisme de l'hypotension réside en partie dans son effet sur le rythme cardiaque, en partie dans son action sur les capillaires. La respiration n'est affectée par le 1262 F. qu'au cours des convulsions subtoxiques ; le produit est peu actif sur les muscles des bronches. La sécrétion rénale est légèrement

diminuée chez le rat. Le métabolisme basal et la température ne sont que peu influencés (lapin). Le 1262 F. est sans action sur le sang. La formule sanguine n'est pas modifiée chez le chien, même au cours d'une intoxication chronique.

Localement, le 1262 F. est faiblement anesthésique aux concentrations de 1 à 10. % ; l'instillation dans le sac cornéal du lapin s'accompagne d'une action irritante et des solutions concentrées peuvent même causer des lésions durables.

C. — Action du 1262 F. sur le cœur.

Les effets du 1262 F. sur le cœur seront successivement envisagés au point de vue de leur action sur le rythme cardiaque, de leurs effets sur le mécanogramme et sur l'électrocardiogramme, de l'action préventive sur les fibrillations provoquées par le courant électrique et de son antagonisme enfin vis-à-vis de quelques poisons.

Au cours de l'étude du 1262 F. sur l'électrocardiogramme et en rapport aussi avec les observations cliniques apportées par le docteur Sterne, dans le Service de cardiologie du Professeur Clerc, nous avons été amené à étudier encore les effets du 1262 F. sur les infarctus provoqués expérimentalement sur le chien par la ligature des artères coronaires et plus particulièrement sur les modifications électrocardiographiques réalisées par ces lésions.

1. ACTION SUR LE RYTHME CARDIAQUE.

Sur le chien éveillé, l'administration sous-cutanée du 1262 F. en dehors de l'effet accélérateur des doses convulsivantes, ne modifie pas le rythme cardiaque.

Chez le chien chloralosé, l'administration intraveineuse de doses successives de 1262 F. ralentit progressivement le rythme cardiaque.

Il en est de même chez le chien endormi au Narcosol. La section des deux nerfs vagues n'empêche pas la brachycardie provoquée par le 1262 F.

Le 1262 F. n'a pas d'action sur la tachycardie adrénalinique chez le chien ; au contraire, chez le lapin, la tachycardie est souvent diminuée par le 1262 F.

2. ACTION SUR LE MÉCANOGRAMME CARDIAQUE.

Chez l'animal normal le 1262 F. a peu d'action sur le tracé mécanique du cœur. On observe parfois une diminution passagère de l'amplitude des contractions de l'oreillette, parfois au contraire, une augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires ; à fortes doses, les contractions cardiaques sont déprimées chez le lapin.

3. ACTION SUR LE TRACÉ ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE.

Chez le chien normal, non anesthésié, des doses fortes (0,040 à 0,060 gr./kg.), mais tolérées sans troubles apparents, administrées par voie sous-cutanée, provoquent un aplatissement de l'onde T et parfois une inversion de cette onde qui, de négative, devient positive. L'espace P-R reste constant, montrant ainsi que la conduction intracardiaque n'est pas modifiée, même lorsque le cœur est ralenti.

Les tracés recueillis chez le lapin, légèrement anesthésié au Narcosol, administré par voie intraveineuse, fournissent des résultats plus intéressants : l'onde R grandit dans une première période, tandis qu'à la dose toxique, on observe au contraire, une diminution de la partie positive de la courbe et une forte augmentation de la partie négative. Les doses toxiques sont aussi marquées par un élargissement de l'onde R.

L'onde P, peu modifiée, est souvent augmentée aux doses moyennes, diminuée aux doses toxiques. L'espace P-R reste constant.

L'effet le plus caractéristique est observable sur l'onde T, qui se trouve très fréquemment aplatie lorsqu'elle était positive dans les tracés initiaux, tout l'espace S-T pouvant se trouver fortement négatif.

L'effet sur l'onde T s'observe avec une netteté particu-

lière dans les expériences où le 1262 F. a été administré non pas à des cœurs normaux, mais après qu'une ligature des coronaires a provoqué l'apparition d'une onde en dôme (onde de Pardee).

Ces différentes modifications de l'électrocardiogramme se retrouvent avec une particulière netteté dans les tracés recueillis sur la grenouille.

4. ACTION SUR LA FIBRILLATION DU CŒUR DE LAPIN.

Si on soumet le cœur *in situ* à des chocs électriques répétés, on observe que le myocarde présente brusquement des contractions violentes, mais incoordonnées, dites trémulations fibrillaires ou fibrillation ; le cœur ne peut plus se resserrer ni expulser la moindre quantité de sang hors des cavités ventriculaires. La circulation du sang s'arrête.

La sensibilité du cœur de différentes espèces animales et son aptitude à présenter de la fibrillation varient beaucoup. On observe une tendance à fibriller qui décroît dans l'ordre suivant : chien, lapin, cobaye, rat, souris. Le cœur de l'homme est certainement moins sensible que celui du chien.

Le chien est l'animal le plus sensible : la fibrillation une fois établie ne cesse jamais d'elle-même et l'animal en meurt toujours. Le lapin est beaucoup moins sensible ; le plus souvent en utilisant chez l'animal normal des excitations liminaires, la fibrillation cesse, soit immédiatement, soit quelques secondes après l'interruption des excitations électriques.

A doses suffisantes, et surtout si le médicament a été administré à doses fractionnées, le 1262 F. diminue la susceptibilité au courant électrique du cœur de lapin mis à nu ; des courants de voltage de plus en plus importants demeurent inactifs.

L'action du 1262 F. peut également être étudiée chez le chien protégé ayant préalablement reçu du 1262 F. Le voltage susceptible de provoquer une fibrillation mortelle est beaucoup plus élevé que chez le chien non protégé.

Excitation électrique ayant provoqué une fibrillation mortelle.

Excitation par un courant de 50 périodes par seconde.

Expériences	Doses de 1262 F.	Position de la bobine induite	Voltage
2.6. 37	—	18 cm	0,01 volts
5.1.38	—	18	0,01
1.6.37	—	16	0,04
8.6.37	—	16	0,04
10.1.38	—	16	0,04
17.10.38	—	14	0,02
29.12.37	7 mgr/kg	10	1,1
4.1.38	15 mgr/kg	7	7,2
28.12.37	17 mgr/kg	6	10,3
10.1.38	35 mgr/kg	4	17,0
11.10.38	40 mgr/kg	7	7,2

(V calculé pour R = 2.000 ohms.)

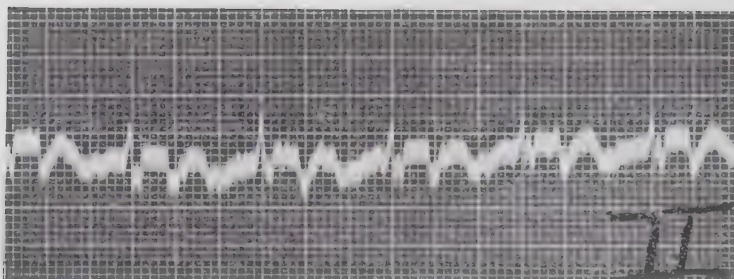
5. ACTION SUR LES ARYTHMIES TOXIQUES.

P. N. Deschamps a démontré que la quinidine protégeait le cœur lésé par une forte dose de BaCl_2 , et ce sel a été également utilisé par van Dongen [14]. Ce dernier auteur a montré que la quinidine, le luminal, le gravitol, susceptibles de diminuer la sensibilité électrique du cœur, s'opposaient aux arythmies toxiques provoquées par les sels de baryum. Les essais ont été faits sur des lapins dont les contractions cardiaques étaient enregistrées, soit par la méthode de suspension, soit par tracé électrocardiographique : on a observé régulièrement le retour au rythme normal des cœurs intoxiqués et la protection exercée par le 1262 F. vis-à-vis de doses nouvelles de chlorure de baryum.

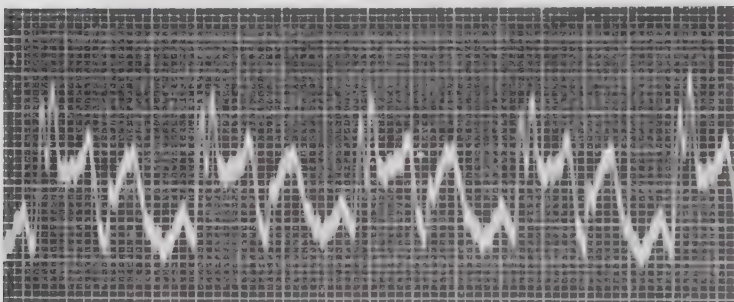
6. ACTION SUR LES MODIFICATIONS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES PROVOQUÉES PAR DES LÉSIONS CORONARIENNES.

Il est possible, par la ligature des coronaires, de provoquer expérimentalement l'apparition chez le chien de modifications électrocardiographiques de type variable

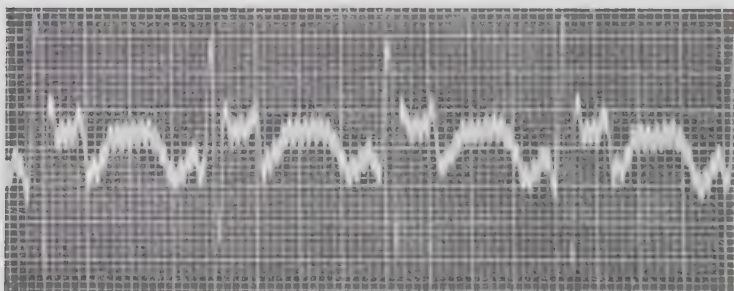
I



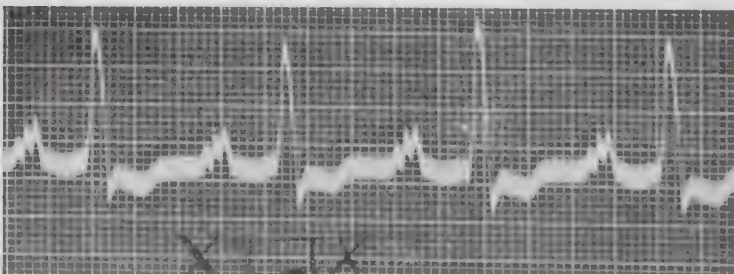
II



III



IV



Expérience du 21 juillet 1938.

Chien, 20 kg. 800. Narcose au chloralose (0,15 gr./kg.), respiration artificielle, enregistrement de la pression artérielle dans l'artère fémorale, injections intraveineuses dans la veine saphène, cœur mis à nu par ouverture de la cavité thoracique, enregistrement de l'électrocardiogramme en dérivation II.

- I. — 16 h. 40 : tracé normal.
- II. — 18 h. 47 : aspect d'un tracé à la suite de 3 ligatures des coronaires, réalisant un infarctus expérimental de la pointe du cœur (16 h. 41, 16 h. 55, et 17 h. 08).
- III. — 18 h. 51 : tracé pris 4 minutes après l'injection intraveineuse de 0,010 gr. de 1262 F. par kg.
- IV. — 19 h. 19 : tracé pris après deux nouvelles injections de 0,015 gr. et de 0,005 gr. de 1262 F. par kg. à 19 h. 09 et 19 h. 11.

(Service de M. le Prof. A. Clerc,
Hôpital de la Pitié, Paris).

mais portant surtout sur l'onde T : inversion ou dénivellation de S-T en D I et D II. Or, nous avons constaté que l'onde coronaire du tracé, apparue après la ligature, disparaît dans la minute qui suit l'injection intraveineuse de 1262 F., pour ne réapparaître que très progressivement dans la demi-heure ou dans l'heure qui suit.

La figure ci-joint concerne une expérience particulièrement démonstrative.

Ce dernier type d'expérience rejoint d'une manière remarquable le domaine de la thérapeutique et suggère l'intérêt d'une médication par le 1262 F. dans l'infarctus cardiaque récent et dans l'angine de poitrine. L'irrigation coronarienne du cœur semble accrue par le 1262 F.

D. — L'expérimentation du 1262 F. en clinique.

Le Dr Sterne dans le Service de cardiologie du Professeur Clerc, à l'Hôpital de la Pitié, a bien voulu se charger de l'expérimentation clinique du 1262 F. Ces auteurs ont déjà consacré des travaux remarquables [4] au traitement par les benzodioxans et, en particulier, par le 883 F. de certains angors et, en particulier, des angors solitaires et des angors de type vasomoteur.

Chez l'homme, le 1262 F. s'administre *per os*, l'absorption digestive s'étant montrée satisfaisante. La dose quotidienne est de 0,20 gr. au total. Elle a toujours été parfaitement tolérée. Les effets sur l'angine de poitrine ont été manifestes même chez des malades rebelles au 883 F. alors que le fait inverse n'a pas été noté.

Voici deux observations caractéristiques :

M. Dev... Crises d'angor typique se produisant tous les jours ou deux fois par jour. En outre, crises de claudication intermittente. A l'électrocardiogramme, onde T très inverse et pointue en 1^{re} dérivation.

Inefficacité du traitement iodé et du 883 F. Suppression transitoire (10 jours) des crises par anesthésie novocaïnique du ganglion stellaire gauche.

Suppression complète des crises par le 1262 F. à la dose de 0,20 gr. Interruption du traitement suivie d'une récurrence des crises, au bout

de 8 jours. Reprise du traitement et nouvel arrêt des crises, maintenu depuis trois mois.

Aucun effet sur la claudication intermittente, ni sur l'électrocardiogramme.

M. Mad... Crises d'angor d'effort et de décubitus plusieurs fois par jour. Cœur normal. Electrocardiogramme : onde T exagérée en 3^e dérivation.

Aucun effet du 883 F.

1262 F. à la dose de 0,20 gr. : diminution considérable des crises (une fois par semaine env.) ; peut se déplacer beaucoup plus facilement, monter des escaliers, etc.

Electrocardiogramme non modifié.

En somme il s'agit d'une action symptomatique qui disparaît peu après la suppression du médicament. La tension artérielle n'est pas modifiée, quant à l'électrocardiogramme le nombre des cas traités n'autorise pas de conclusion définitive.

E. — Mécanisme de l'action cardiaque.

Des essais physiologiques rapportés, il résulte que l'action du 1262 F. s'exerce d'une manière prédominante sur le cœur ; les effets qui peuvent être observés sur le système nerveux intra ou extracardiaque ne paraissent que secondaires dans la détermination des modifications du rythme et dans les transformations du tracé électrocardiographique qui suivent l'administration de ce médicament.

La comparaison entre les effets pharmacologiques et thérapeutiques du 883 F. et du diéthylaminoéthoxy-2 diphényle (1262 F.) permet *a priori* de conclure qu'il n'y a pas de relations étroites entre l'activité sympathicolitique de ces substances et leur efficacité thérapeutique dans l'angine de poitrine.

Par ailleurs, la pathologie de l'angine de poitrine est trop obscure pour qu'elle soit susceptible d'éclaircir beaucoup le mécanisme de l'activité du 1262 F. et du 883 F. ; les lésions coronariennes, les lésions aortiques, les lésions myocardiques et les facteurs nerveux extracardiaques ont été tour à tour évoqués.

Le mode d'action du 1262 F. est susceptible de relever de deux mécanismes entre lesquels il est difficile de choisir et qui du reste ne s'excluent pas l'un l'autre. Il est difficile de savoir si l'effet du 1262 F. s'exerce avant tout sur le débit coronarien ou s'il s'agit d'une action propre sur le myocarde. S'il est vrai que la simple observation du cœur du chien dont les coronaires ont été liées paraît révéler un afflux du sang et une diminution de l'infarctus expérimental à la suite d'une injection du 1262 F., l'hypothèse d'une action uniquement coronarienne de ce médicament cadre mal avec d'autres observations qui montrent, au contraire, l'action de ce produit sur le myocarde lui-même. Chez le chien possédant une onde T en dôme à la suite du badigeonnage de la pointe du cœur par une solution iodo-iodurée, le 1262 F. ramène momentanément l'électrocardiogramme à la normale, en négativant l'onde T, l'expérience se montrant dans ce cas traduire une action proprement myocardique. C'est également à une action de ce type que l'on est amené à attribuer les résultats de l'expérimentation du 1262 F. chez la grenouille (cœur *in situ*, cœur perfusé selon la technique de Fuehner).

L'action du 1262 F. se traduit dans certaines conditions expérimentales par une prolongation de la durée de la période réfractaire du ventricule.

F. — Action antifibrillante et constitution chimique.

Le dérivé le plus actif, c'est-à-dire celui dont l'injection préalable élève le plus rapidement le voltage nécessaire pour que se produise une fibrillation, est le 1262 F. (diéthylaminoéthoxy-2-diphényle) :

Nous mentionnerons quelques-uns des résultats obtenus avec les autres dérivés moins actifs :

Influence de la position :		Activité
Diéthylaminoéthoxy-2-diphényle	1262 F.	+++
Diéthylaminoéthoxy-3-diphényle	1323 F.	+
Diéthylaminoéthoxy-4-diphényle	1306 F.	++

Influence de la chaîne étherifiante :

Diéthylaminoéthoxy-2-diphényle	1262 F.	+++
Diéthylaminopropoxy-2-diphényle	1440 F.	+

Influence de la substitution sur l'amine :

Diéthylaminoéthoxy-2-diphényle	1262 F.	+++
Méthylaminoéthoxy-2-diphényle	1450 F.	++
Diméthylaminoéthoxy-2-diphényle	1471 F.	+
Dipropylaminoéthoxy-2-diphényle	1458 F.	+
Pipéridinoéthoxy-2-diphényle	1362 F.	++

Influence des substitutions effectuées sur le noyau du diphényle :

Diéthylaminoéthoxy-2-diphényle	1262 F.	+++
Diéthylaminoéthoxy-2-allyl-3-diphényle . . .	1485 F.	+
Diéthylaminoéthoxy-2-oxy-2'-diphényle . . .	1266 F.	++
Diéthylaminométhyl-2-phényl-7-coumarane.	1496	0

CONCLUSIONS

1^o PARTIE CHIMIQUE

Pour la synthèse de différents alcoylaminoalcoxy-diphényles, nous sommes arrivé à deux méthodes de préparation :

a) Condensation des oxy-diphényles sodés avec des chloro- α -alcoylamino- ω -alcanes. Cette méthode convient très bien pour la synthèse des diéthylamino-, et pipéridino-éthoxy-diphényles et des diéthylaminopropoxy-diphényles. Les rendements sont très supérieurs à ceux obtenus avec la méthode suivante ;

b) Condensation des oxy-diphényles sodés avec des dibromo- α , ω -alcanes et remplacement du brome par action d'amines variées. C'est avec les diméthyl-, monométhyl-, monoéthyl-amines et l'ammoniaque que cette méthode a donné les meilleurs rendements.

Les bases sont purifiées par distillation sous pression réduite. Ce sont des huiles incolores. Celles de la série de l'oxy-4-diphényle sont cristallisées.

La préparation des di-diéthylamino- et di-pipéridino-éthoxy-diphényles s'effectue avec les meilleurs rendements si on fait la synthèse en deux étapes. On prépare d'abord les oxy-alcoylaminoéthoxy-diphényles et à partir de ceux-ci, par la même réaction, les di-alcoylaminoalcoxy-diphényles. Les bases sont distillables dans le vide. Ce sont des huiles incolores. Les dérivés de la série du di-oxy-4,4'-diphényle et les deux dérivés monosubstitués de la série du di-oxy-3,3'-diphényle ont cristallisé au bout d'un certain temps.

Les coumaranes sont préparés par les méthodes habituelles sans difficultés particulières.

2^e PARTIE PHYSIOLOGIQUE

Le cinquième chapitre de notre travail a été consacré à l'étude des propriétés pharmacodynamiques des substances que nous avons préparées.

L'une d'entre elles surtout, le diéthylaminoéthoxy-2-diphényle (1262 F.) a retenu notre attention. Des essais physiologiques rapportés il résulte que l'action du 1262 F. s'exerce d'une manière prédominante sur le cœur, et particulièrement sur le myocarde. Le cœur des animaux traités acquiert une résistance particulière vis-à-vis des agents fibrillants, soit physiques, soit chimiques. Les modifications électro-cardiographiques qui suivent la production d'un infarctus expérimental du cœur sont favorablement influencées.

Les dérivés voisins du 1262 F. différant soit par la position de la chaîne latérale, soit par la nature du substituant sur l'amine, se sont régulièrement montrés moins actifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. MADERNI (P.). — Contribution à l'étude des sympathicolytiques de synthèse. Thèse Sc., Paris, 1934.
FOURNEAU (E.) et BOVET (D.). — *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 388 (1933).
BOVET (D.) et SIMON (A.). — *Arch. Intern. Pharm.*, **55**, 15 (1937).
 2. DRUEY (J.). — Synthèse de nouvelles bases à fonction éther-oxyde phénolique. Thèse Sc., Paris, 1936.
BOVET (D.), SIMON (A.) et DRUEY (J.). — *Arch. Intern. Pharm.*, **56**, 35 (1937).
 3. JACKSON. — *Journ. Pharmacol. and Exp. Thér.*, **39**, 254 (1930).
 4. CLERC (A.) et STERNE (J.). — *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 1937, 562.
STERNE (J.). — *Ann. de méd.*, **42**, 541 (1937).
 5. GABRIEL. — *B.*, **20**, 2224 (1887) ; *B.*, **21**, 566 (1888).
 6. SCHULTZ et KOHLHAUS. — *B.*, **39**, 3343 (1906).
 7. JACOBSEN (P.) et LOEB (A.). — *B.*, **36**, 4082 (1903).
 8. RAIFORT (L. Chas.) et COLBERT (J. C.). — *Journ. Am. Chem. Soc.*, **47**, 1454.
 9. HAHN (V.). — Synthèse de nouvelles bases quinoléiniques à fonction éther-oxyde aminée. Thèse Sc., Paris, 1938.
 10. HAEUSSERMANN (C.) et TEICHMANN (H.). — *B.*, **27**, 2107 (1894).
 11. HIRSCH (R.). — *B.*, **22**, 335 (1889).
 12. CLAISEN. — *B.*, **45**, 3157 (1912) ; *A.*, **401**, 21 (1913).
— *A.*, **418**, 77 (1920) ; *D. R. P.*, 268099 ; *Frdl.* XI, 181.
 13. ADAMS et RINDFUSZ. — *Am. Chem. Soc.*, **XLI**, 648 (1919).
 14. DONGEN (K. van). — *Arch. Intern. Pharm.*, **39**, 254 (1930).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages	
INTRODUCTION.....	8	
I. — Synthèse d'alcylaminoalcoxy-diphényles.		
Remarques générales.....	11	
Partie pratique.....	16	
II. — Synthèse d'oxy-alcylaminoalcoxy-diphényles.		
Remarques générales.....	29	
Partie pratique.....	30	
III. — Synthèse de di-alcylaminoalcoxy-diphényles.		
Remarques générales.....	35	
Partie pratique.....	35	
IV. — Synthèse d'aminométhyl-phényl-coumaranes.		
Remarques générales.....	40	
Partie pratique.....	42	
V. — Etude physiologique.....		50
CONCLUSIONS.....	61	
BIBLIOGRAPHIE.....	63	

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Interprétation de l'action des anticoagulants d'après les théories de la coagulation du sang.

Vu et approuvé:

Paris, le 18 novembre 1938.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

